

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/050605

International filing date: 11 February 2005 (11.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: EP
Number: 04100674.3
Filing date: 20 February 2004 (20.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 29 March 2005 (29.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

04100674.3

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Europäisches
Patentamt

PCT/EP200 5 / 0 5 0 6 0 5
European
Patent Office

Office européen
des brevets

Anmeldung Nr:
Application no.: 04100674.3
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 20.02.04
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.
Klybeckstrasse 141
4057 Basel
SUISSE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se referer à la description.)

Alkoxy-benzol-carbonsäure-Derivate

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

A61L/

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

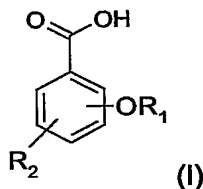
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

Alkoxy-benzol-carbonsäure -Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Alkoxy-benzol-carbonsäure-Derivaten zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen, zur Konservierung von Kosmetika, Haushaltsprodukten, Textilien, Kunststoffen und zur Verwendung in Desinfektionsmitteln.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung der Verbindungen der Formel

(I)



worin

R₁ substituiertes oder unsubstituiertes C₁-C₃₀-Alkyl oder substituiertes oder unsubstituiertes C₃-C₇-Cycloalkyl, und

R₂ H, COOH oder substituiertes oder unsubstituiertes O-C₁-C₃₀-Alkyl sind,
zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen.

Bevorzugt ist die erfindungsgemässe Verwendung der Verbindungen der Formel

(I), worin

R₁ substituiertes oder unsubstituiertes C₁-C₂₀-Alkyl oder substituiertes oder unsubstituiertes C₃-C₇-Cycloalkyl, und

R₂ H, COOH oder substituiertes oder unsubstituiertes O-C₁-C₂₀-Alkyl.

Besonders bevorzugt ist die erfindungsgemässe Verwendung der Verbindungen der Formel

(I), worin

R₁ substituiertes oder unsubstituiertes C₈-C₂₀-Alkyl, und

R₂ H, COOH oder substituiertes oder unsubstituiertes O-C₈-C₂₀-Alkyl sind; und

ganz besonders bevorzugt ist die erfindungsgemässe Verwendung der Verbindungen der Formel (I), worin

R₁ substituiertes oder unsubstituiertes C₈-C₂₀-Alkyl, und

R₂ H oder COOH sind.

C₁-C₃₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₈-C₂₀-Alkyl, O-C₁-C₃₀-Alkyl, O-C₁-C₂₀-Alkyl, oder O-C₈-C₂₀-Alkyl sind geradkettig oder verzweigt und gegebenenfalls einmal oder mehrmals mit mindestens einem der Reste unterbrochen, die ausgewählt sind aus der Gruppe der ungesättigten Kohlenwasserstoffreste und Heteroatome -CR₃=CR₄-, und O, S, CO, N, NR₅, worin R₃, R₄ oder unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄Alkyl sind.

Zum Beispiel ist mit O unterbrochenes Alkyl:

-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃, oder -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂, oder -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃, oder -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-CH₂CH₂-O-CH-(CH₃)₂.

Zum Beispiel ist mit N unterbrochenes Alkyl:

-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CHCH₂-NH-CH₃, -(CH₂)₇-N(CH₃)-CH₃, -(CH₂)₇-NH-CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂-NH-CH₂CH₂CH₂CH₃, oder -CH₂CH₂CH₂CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂CH₂CH₃.

Substituenten von C₁-C₃₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₈-C₂₀-Alkyl, O-C₁-C₃₀-Alkyl, O-C₁-C₂₀-Alkyl, oder-O-C₈-C₂₀-Alkyl sind beispielsweise C₁-C₄Alkyl, Halogenid oder CN.

C₁-C₃₀-Alkyl ist beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 2,2'-Dimethylpropyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, 1,1',3,3'-Tetramethylbutyl, 2-Ethylhexyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tredecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl, Eiconasyl oder Treconasyl.

C₁-C₂₀-Alkyl ist beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 2,2'-Dimethylpropyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, 1,1',3,3'-Tetramethylbutyl, 2-Ethylhexyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tredecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl oder Eiconasyl.

C₈-C₂₀-Alkyl ist beispielsweise n-Octyl, 1,1',3,3'-Tetramethylbutyl, 2-Ethylhexyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tredecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl oder Eiconasyl.

C₁-C₄Alkyl ist beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl oder tert-Butyl.

-O-C₁-C₃₀-Alkyl ist beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, 2-Pentoxy, 3-Pentoxy, 2,2'-Dimethylpropoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy, n-Octoxy, 1,1',3,3'-Tetramethylbutyl, 2-Ethylhexoxy, Nonoxy, Decoxy, Undecoxy, Dodecoxy, Tredecoxy, Tetradecoxy, Pentadecoxy, Hexadecoxy, Heptadecoxy, Octadecoxy, Nonadecoxy, Eiconasoxy oder Treconasoxy.

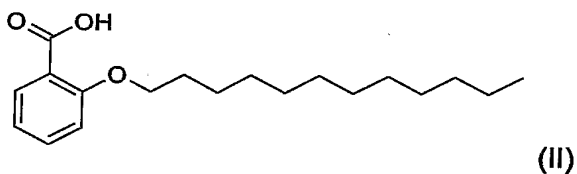
O-C₁-C₂₀-Alkyl ist beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, 2-Pentoxy, 3-Pentoxy, 2,2'-Dimethylpropoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy, n-Octoxy, 1,1',3,3'-Tetramethylbutyl, 2-Ethylhexoxy, Nonoxy, Decoxy, Undecoxy, Dodecoxy, Tredecoxy, Tetradecoxy, Pentadecoxy, Hexadecoxy, Heptadecoxy, Octadecoxy, Nonadecoxy oder Eiconasoxy.

O-C₈-C₂₀-Alkyl ist beispielsweise n-Octoxy, 1,1',3,3'-TetraMethylbutoxy oder 2-Ethylhexoxy, Nonoxy, Decoxy, Undecoxy, Dodecoxy, Tredecoxy, Tetradecoxy, Pentadecoxy, Hexadecoxy, Heptadecoxy, Octadecoxy, Nonadecoxy oder Eiconasoxy.

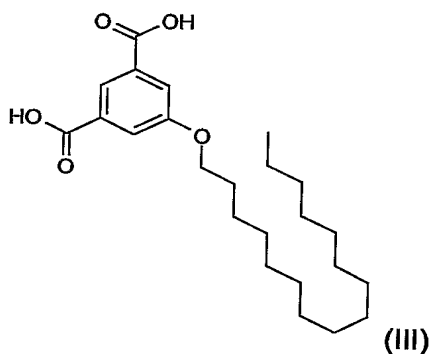
C₃-C₇-Cycloalkyl ist beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

Halogenid steht beispielsweise für Fluorid, Bromid, Chlorid oder Jodid und bevorzugt für Chlorid.

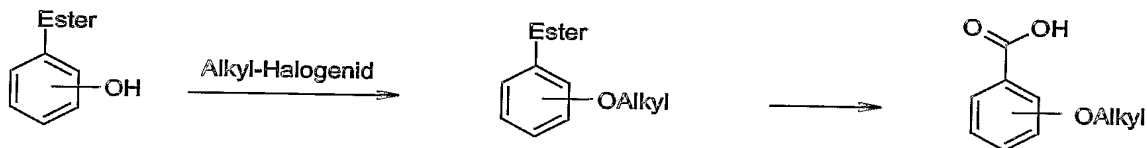
In der erfindungsgemässen Verwendung beispielhafte, ganz besonders bevorzugte Verbindungen entsprechen den Formeln



und



Die Herstellung der erfindungsgemässen Alkoxy-benzol-carbonsäure-Derivate erfolgt nach an sich bekannten Verfahren, indem im allgemeinen die Carbonsäureester der Hydroxy-carbonsäuren, vorzugsweise die Methylester, in geeigneten Lösungsmitteln wie Ethanol, Acetonitril, Dimethylformamid oder Aceton mit den entsprechenden Alkylhalogeniden in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base, vorzugsweise Kaliumcarbonat, alkyliert werden, und die Alkoxy-carbonsäureester anschließend zu den freien Säuren verseift werden:



Die erfindungsgemässen Alkoxy-benzol-carbonsäure-Derivate der Formel (I) zeigen ausgeprägte antimikrobielle Wirkung, insbesondere gegen grampositive und gramnegative Bakterien sowie gegen Bakterien der Hautflora, ausserdem gegen Hefen und Schimmelpilze. Sie eignen sich daher insbesondere zur Desinfektion, Desodorierung, sowie

der allgemeinen und antimikrobiellen Behandlung der Haut und Schleimhäute sowie Hautanhangsgebilde (Haare), ganz besonders zur Hände- und Wunddesinfektion.

Daher sind die erfindungsgemässen Alkoxy-benzol-carbonsäure-Derivate der Formel (I) als antimikrobielle Wirksubstanzen und Konservierungsmittel in Körperpflegemitteln, wie z.B. Shampoos, Badezusätzen, Haarpflegemitteln, flüssigen und festen Seifen (auf Basis synthetischer Tenside und Salze von gesättigten und/oder ungesättigten Fettsäuren), Lotionen und Cremes, Deodorantien, anderen wässrigen oder alkoholischen Lösungen, z.B. Reinigungslösungen für die Haut, feuchten Reinigungstüchern, Ölen oder Pudern.

Ein Erfindungsgegenstand bildet ein Körperpflegemittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) sowie kosmetisch verträgliche Träger- oder Hilfsstoffe.

Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur antimikrobiellen Behandlung, Desodorierung und Desinfektion der Haut, Mund- u.a. Schleimhäute, Zahnoberflächen und Haare.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Desinfektion und Desodorierung von Oberflächen.

Das erfindungsgemässe Körperpflegemittel enthält

- a) 0,01 bis 15, vorzugsweise 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (I), und
- b) kosmetisch verträgliche Hilfsstoffe.

Je nachdem, in welcher Form das Körperpflegemittel vorliegt, weist es neben dem Alkoxy-benzol-carbonsäure-Derivat der Formel (I) noch weitere Bestandteile auf, wie z.B. Sequestrierer, Farbstoffe, Parfümöle, Verdickungs- bzw. Festigungsmittel (Konsistenzregler), Emmollients, UV-Absorber, Hautschutzmittel, Antioxidantien, die mechanischen Eigenschaften verbessernde Additive wie Dicarbonsäuren und/oder Al-, Zn-, Ca-, Mg-Salze von C₁₄-C₂₂-Fettsäuren und gegebenenfalls Konservierungsmittel.

Das erfindungsgemässe Körperpflegemittel kann als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion, als alkoholische oder alkoholhaltige Formulierung, als vesikuläre Dispersion eines ionischen oder nichtionischen amphiphilen Lipids, als Gel, fester Stift oder als Aerosol-Formulierung formuliert werden.

Als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion enthält der kosmetisch verträgliche Hilfsstoff vorzugsweise 5 bis 50% einer Ölphase, 5 bis 20% eines Emulgators und 30 bis 90% Wasser. Die Ölphase kann dabei irgendein für kosmetische Formulierungen geeignetes Öl enthalten, wie z.B. ein oder mehrere Kohlenwasserstofföle, ein Wachs, ein natürliches Öl, ein Silikon-Öl, einen Fettsäureester oder einen Fettalkohol. Bevorzugte Mono- oder Polyole sind Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Hexylenglycol, Glycerin und Sorbitol.

Erfindungsgemässe kosmetische Formulierungen werden in verschiedenen Bereichen eingesetzt. Insbesondere kommen z.B. die folgenden Mittel in Betracht:

- Mittel zur Hautpflege, wie z.B. Hautwasch- und Reinigungsmittel in Form von stückförmigen oder flüssigen Seifen, Syndets oder Waschpasten,
- Badepräparate, wie z.B. flüssige (Schaumbäder, Milche, Duschpräparate) oder feste Badepräparate, wie z.B. Badetabletten und Badesalze;
- Hautpflegemittel, wie z.B. Hautemulsionen, Mehrfachemulsionen oder Hautöle;
- Dekorative Körperpflegemittel, wie z.B. Gesichts-Make-Ups in Form von Tages- oder Pudercremes, Gesichtspuder (lose und gepresst), Rouge oder Creme-Make-Ups, Augenpflegemittel, wie z.B. Lidschattenpräparate, Wimperntusche, Eyeliner, Augencremes oder Eye-Fix-Cremes; Lippenpflegemittel, wie z.B. Lippenstift, Lip Gloss, Lippenkonturstift, Nagelpflegemittel, wie Nagellack, Nagellackentferner, Nagelhärter, oder Nagelhautentferner;
- Intimpflegemittel, wie z.B. Intim-Waschlotionen oder Intimsprays;
- Fusspflegemittel, wie z.B. Fussbäder, Fusspuder, Fusscremes bzw. Fussbalsame, spezielle Deomittel und Antitranspirantien oder hornhautbeseitigende Mittel;
- Lichtschutzmittel, wie Sonnenmilche, -lotionen, -cremes, -öle, Sun-blockers oder Tropicals, Vorbräunungspräparate oder After-sun-Präparate;
- Hautbräunungsmittel, wie z.B. Selbstbräunungscremes;
- Depigmentierungsmittel, wie z.B. Präparate zur Hautbleichung oder Mittel zur Hautaufhellung;
- Insektenabweisende Mittel ("Repellents"), wie z.B. Insektenöle, -lotionen, -sprays, oder -stifte;
- Deodorantien wie Deosprays, Pumpsprays, Deogels, -stifte oder -rollen

- Antitranspirantien, wie z.B. Antitranspirantstifte, -cremes oder -roller;
- Mittel zur Reinigung und Pflege von unreiner Haut, wie z.B. Syndets (fest oder flüssig), Peeling- oder Scrubb-Präparate oder Peeling-Masken;
- Haarentfernungsmittel in chemischer Form (Depilation), wie z.B. Haarentfernungspulver, flüssige Enthaarungsmittel, cremige oder pastöse Enthaarungsmittel, Enthaarungsmittel in Gelform oder Aerosolschäume;
- Rasiermittel, wie z.B. Rasierseife, schäumende Rasiercremes, nichtschäumende Rasiercremes, -schäume, -gele, Preshave-Präparate für die Trockenrasur, Aftershaves oder Aftershave-Lotionen;
- Duftmittel, wie z.B. Duftwässer (Eau de Cologne, Eau de Toilette, Eau de Parfum, Parfum de Toilette, Parfüm), Parfümöle oder Parfümcremes;
- Mittel zur Zahn-, Zahnersatz- und Mundpflege, wie z.B. Zahncremes, Gel-Zahncremes, Zahnpulver, Mundwasserkonzentrate, Anti-Plaque-Mundspülungen, Prothesenreiniger oder Prothesenhaftmittel;
- Kosmetische Mittel zur Haarbehandlung, wie z.B. Haarwaschmittel in Form von Shampoos, Haarkonditioniermittel, Haarpflegemittel, wie z.B. Vorbehandlungsmittel, Haarwasser, Frisiercremes, Frisiergele, Pomaden, Haarspülungen, Kurpackungen, Intensivhaarkuren, Mittel zur Haarverformung, wie z.B. Wellmittel zur Herstellung von Dauerwellen (Heisswelle, Mildwelle, Kaltwelle), Haarglättungspräparate, flüssige Haarfestiger, Haarschäume, Haarsprays, Blondiermittel, wie z.B. Wasserstoffperoxidlösungen, aufhellende Shampoos, Blondiercremes, Blondierpulver, Blondierbreie oder -öle, temporäre, semitemporäre oder permanente Haarfärbemittel, Präparate mit selbstoxidierenden Farbstoffen, oder natürliche Haarfärbemittel, wie Henna oder Kamille.

Eine antimikrobielle Seife hat z.B. folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (I)

0,3 bis 1 Gew.-% Titandioxid,

1 bis 10 Gew.-% Stearinsäure

ad 100% Seifengrundlage, wie z.B. die Natriumsalze der Talgfett- und Kokosfettsäure oder Glycerine.

Ein Shampoo hat z.B. die folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (I),

12,0 Gew.-% Natrium-Laureth-2-sulfat,

4,0 Gew.-% Cocamidopropylbetain,

3,0 Gew.-% NaCl und
Wasser ad 100%.

Ein Deodorant hat z.B. die folgende Zusammensetzung:
0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (I),
60 Gew.-% Ethanol,
0,3 Gew.-% Parfümöl, und
Wasser ad 100 %.

Einen weiteren Erfindungsgegenstand bildet eine orale Zusammensetzung, enthaltend 0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (I) und oral verträgliche Hilfsstoffe.

Beispiel für eine orale Zusammensetzung:

10 Gew.-% Sorbitol,
10 Gew.-% Glycerin,
15 Gew.-% Ethanol,
15 Gew.-% Propylenglykol,
0,5 Gew.-% Natriumlaurylsulfat,
0,25 Gew.-% Natriummethylcocyltaurat,
0,25 Gew.-% Polyoxypropylen/Polyoxyethylen-Blockcopolymer,
0,10 Gew.-% Pfefferminzgeschmacksstoff,
0,1 bis 0,5 Gew.-% einer Verbindung der Formel (I), und
Wasser ad 100%.

Die erfindungsgemässe orale Zusammensetzung kann z.B. in Form eines Gels, einer Paste, einer Creme oder einer wässrigen Zubereitung (Mundwasser) vorliegen.

Weiterhin kann die erfindungsgemässe orale Zusammensetzung Verbindungen enthalten, die Fluoridionen freisetzen, die gegen die Bildung von Karies wirksam sind, z.B. anorganische Fluoridsalze, wie z.B. Natrium-, Kalium-, Ammonium- oder Calciumfluorid oder organische Fluoridsalze, wie z.B. Aminfluoride, die unter dem Handelsnamen Olafuor bekannt sind.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Konservierung von Oberflächen.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) für die antimikrobiellen Behandlung, insbesondere Konservierung von textilen Fasermaterialien. Es handelt sich dabei um ungefärbte und gefärbte oder bedruckte Fasermaterialien z.B. aus Seide, Wolle, Polyamid oder Polyurethanen, und insbesondere cellulosehaltige Fasermaterialien aller Art. Solche Fasermaterialien sind beispielsweise natürliche Cellulosefasern, wie Baumwolle, Leinen, Jute und Hanf, sowie Zellstoff und regenerierte Cellulose. Bevorzugte geeignete textile Fasermaterialien sind aus Baumwolle.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) für die antimikrobiellen Behandlung, insbesondere zur antimikrobiellen Ausrüstung oder Konservierung von Kunststoffen, wie z.B. Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Polyester, Polyamid, Polycarbonat, Latex. Einsatzbereiche dafür sind z.B. Fussbodenbeläge, Kunststoffbeschichtungen, Kunststoffbehälter- und Verpackungsmaterialien; Küchen- und Badezimmer-Utensilien (z.B. Bürsten, Duschvorhänge; Schwämme, Badezimmermatten), Latex, Filtermaterialien (Luft- und Wasserfilter), Kunststoffartikel, die im medizinischen Bereich eingesetzt werden, wie z.B. Verbandmaterialien, Spritzen, Katheter etc., sog. "medical devices", Handschuhe und Matratzen.

Des Weiteren betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) für die antimikrobiellen Behandlung von Papier, wie z.B. Hygienepapiere, Nonwovens, wie z.B. Windeln, Damenbinden, Dameneinlagen und Tücher für den Hygiene- und Haushaltsbereich.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) für die antimikrobiellen Behandlung in Wasch- und Reinigungsformulierungen, wie z.B. in Flüssig- und Pulverwaschmitteln oder Weichspülern.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) für die antimikrobiellen Behandlung in Haushalts- und Allzweckreinigern zur Reinigung und Desinfektion von harten Oberflächen.

Ein Reinigungsmittel hat z.B. folgende Zusammensetzung:
0,01 bis 5 % der Verbindung der Formel (I)

| | |
|------------------|---|
| 3,0 % | Octylalkohol 4EO |
| 1,3 % | Fettalkohol C ₈ -C ₁₀ -Polyglucosid |
| 3,0 % | Isopropanol |
| ad 100 % Wasser. | |

Neben der Konservierung von Kosmetik- und Haushaltsprodukten ist auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Konservierung und antimikrobiellen Ausrüstung von technischen Produkten, wie Druckverdickern aus Stärke oder Celluloseabkömmlingen, Lacken und Anstrichfarben; sowie deren Einsatz als Biozid in technischen Prozessen möglich, wie z.B. bei der Papierbehandlung, insbesondere in Papierbehandlungsflotten.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur antimikrobiellen Holzbehandlung sowie zur antimikrobiellen Behandlung, Konservierung und Ausrüstung von Leder.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zum Schutz von kosmetischen Produkten und Haushaltsprodukten vor mikrobieller Verderbnis.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die nicht-therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Hemmung oder Abtötung von einem Biofilm bildenden Mikroorganismen.

Verbindungen der Formel (I) sind geeignet in Biofilme auf belebten und unbelebten Oberflächen zu penetrieren; die Adhäsion von Bakterien an Oberflächen und den weiteren Aufbau des Biofilms gegebenenfalls zu verhindern; den Biofilm abzulösen und/oder die den Biofilm bildenden Mikroorganismen in der biologischen Matrix in ihrem weiteren Wachstum zu hemmen oder abzutöten.

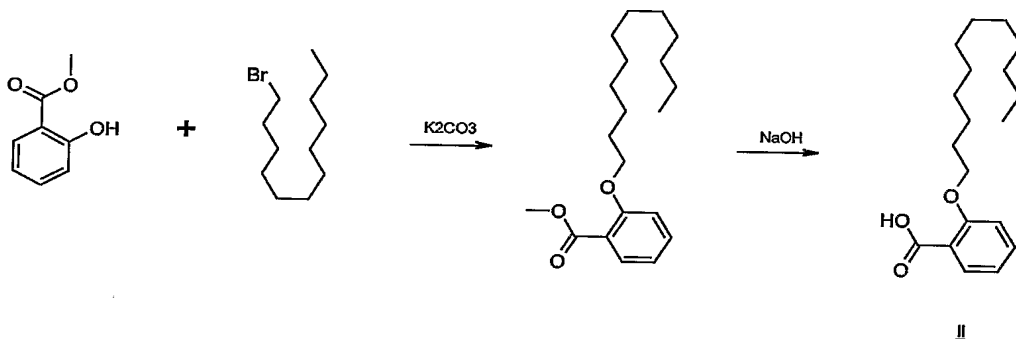
Als Biofilme bezeichnet man ganz allgemein auf belebten und unbelebten Oberflächen haftende Aggregate von lebenden und abgestorbenen Mikroorganismen, vorzugeweise Bakterien, in Verbindung mit deren Stoffwechselprodukten in Form von extrazellulären polymeren Substanzen (EPS-Matrix), z.B. Polysacchariden. Die Wirksamkeit von

antimikrobiellen Wirkstoffen, die normalerweise ausgeprägte wachstumshemmende oder abtötende Wirkung gegenüber planktonischen Zellen zeigen, kann gegenüber Mikroorganismen, die in Biofilmen organisiert sind, stark reduziert sein, z.B. auf Grund ungenügender Penetration des Wirkstoffs in die Biomatrix.

Dies betrifft in der vorliegenden Erfindung ganz bevorzugt Biofilme auf Zahnoberflächen und Mundschleimhäuten des Menschen, die durch die sie bildenden Mikroorganismen bzw. deren Stoffwechselprodukte massgeblich an der Entstehung von degenerativen Erkrankungen im Mundraum wie z.B. Karies oder Parodontose beteiligt sind.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung, schränken diese aber nicht ein.

Beispiel 1: Darstellung von 2-Dodecyloxy-benzoesäure (II)



40,2 ml (312 mmol) 2-Hydroxybenzoesäuremethylester werden unter Stickstoff-Atmosphäre mit 47,4 g (343 mmol) Kaliumcarbonat in Acetonitril vorgelegt und 1 h unter Rückfluss erhitzt (weiße Suspension). Anschließend wird nach Zugabe von 89,8 ml (374 mmol) Dodecylbromid und 5,2 g (31 mmol) Kaliumiodid 48 h unter Rückfluss gerührt.

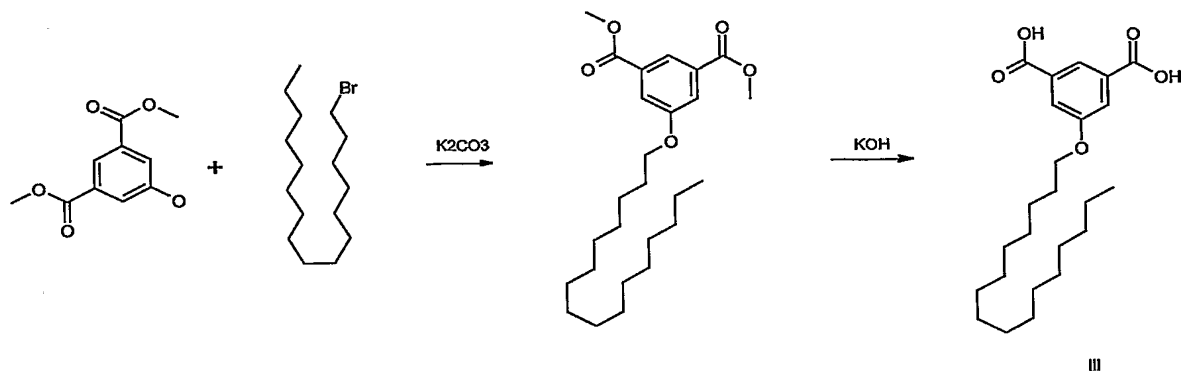
Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abgezogen und der farblose ölig-feste Rückstand in Wasser suspendiert und mit Diethylether ausgeschüttelt. Die Etherphase wird mit 1n NaOH und Wasser gewaschen und über NaSO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein ölig-fester Rückstand, der aus Methanol umkristallisiert wird.

Farblose Kristalle, Ausbeute: 48,1 g (48 % d. Th.)

Zur Verseifung des Esters werden 48,1 g (150 mmol) des Methylesters in einer Lösung von 25,2 g (450 mmol) KOH in 265 ml Wasser suspendiert und 10h unter Rückfluss erhitzt (farblose Lösung). Nach Verdünnen mit 300 ml Wasser wird mit 6 n HCl auf pH 1 angesäuert und der farblose Niederschlag isoliert, gewaschen und getrocknet.

Farblose Kristalle, Ausbeute: 42,0 g (91 % d. Th.)

Beispiel 2: Darstellung von 5-Hexadecyloxy-isophthalsäure (III)



24,0 g (114 mmol) 5-Hydroxy-isophthalsäuredimethylester werden zusammen mit 17,3 g (125 mmol) Kaliumcarbonat in 375 ml Acetonitril suspendiert und 1 h unter Stickstoffatmosphäre auf 80 °C erhitzt. Anschließend werden 34,8 ml (114 mmol) Hexadecylbromid zugefügt und 24 h unter Stickstoffatmosphäre bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch aufkonzentriert, filtriert, der weiße Rückstand mit 250 ml Wasser versetzt und 3 mal mit 175 ml Diethylether ausgeschüttelt. Nach herkömmlicher Aufarbeitung der organischen Phase verbleibt das Produkt in genügender Reinheit für die weitere Umsetzung.

Farbloser Feststoff, Ausbeute 44,4 g (90 % d. Th.)

Zur Verseifung des Esters werden 90,5 g 5-Hexadecyloxy-isophthalsäuredimethylester in einer Lösung von 45,9 g KOH in 500 ml Wasser suspendiert und 14 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der noch heiße Ansatz bis zur stark sauren Reaktion mit 6 n HCl versetzt und nach dem Abkühlen filtriert. Der Rückstand wird mehrmals intensiv mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Farbloser Feststoff, Ausbeute 62,6 g (73 % d. Th.)

Beispiel 3: Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) im Agarinkorporationstest (MHK-Test)

Medium: Casein-Sojamehlpepton Agar (Merck)
*Sabouraud 4% Glucose-Agar (Merck)

Verdünnungsmedium: sterile 0.85% NaCl-Lösung

Testkeime: Staphylococcus aureus ATCC 6853 und 9144
Escherichia coli ATCC 10536 und NCTC 8196
Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442
*Candida albicans ATCC 10231
*Aspergillus niger ATCC 6275

Inkubation: 24 Stunden bei 37°C
*3 Tage bei 28°C

Testlösung: Von allen Testsubstanzen werden 1%ige Stammlösungen in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt und in Verdünnungsreihen soweit möglich so verdünnt, dass sich im Agar Endkonzentrationen von 500 ppm bis 10 ppm ergeben.

Testprinzip:

0,3 ml der jeweiligen Verdünnungsstufe werden mit 15 ml noch flüssigem Nährmedium gemischt. Nach Erstarren des Nährbodens werden von den Teststämmen punktweise je 10 µl einer geeigneten Keimverdünnung in 0.85% NaCl-Lösung auf das Agarmedium aufgetragen:

| | |
|-----------------------------------|-------------------|
| Staphylococcus aureus ATCC 6538 | 1:100-Verdünnung |
| Escherichia coli ATCC 10536 | 1:1000-Verdünnung |
| Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442 | 1:1000-Verdünnung |
| Candida albicans ATCC 10231 | 1:10-Verdünnung |
| Aspergillus niger ATCC 6275 | 1:10-Verdünnung |

Tabelle 1:

| Microorganismus | <u>2-Dodecyloxy- benzoesäure</u> (II) | <u>5-Hexadecyloxy-isophthalsäure (III)</u> |
|--|--|--|
| | | |
| Staphylococcus aureus ATCC 6538 | 31,25 | 24 |
| Staphylococcus aureus ATCC 9144 | 31,25 | 24 |
| Staphylococcus epidermidis ATCC 12228 | 15,63 | 12 |
| Corynebacterium minutissimum ATCC 23348 | 15,63 | 24 |
| Propionibacterium acnes ATCC 6919 (*) | 15,63 | 12 |
| Escherischia coli NCTC 8196 | > 500 | > 48 |
| Escherischia coli ATCC 10536 | > 500 | > 48 |
| Proteus vulgaris ATCC 6896 | > 500 | > 48 |
| Klebsiella pneumoniae ATCC 4352 | > 500 | > 48 |
| Salmonella choleraesuis ATCC 9184 | > 500 | > 48 |
| Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442 | > 500 | > 48 |
| Candida albicans ATCC 10231 | > 500 | > 48 |
| Aspergillus niger ATCC 6275 | > 500 | > 48 |

Beispiel 4: Bestimmung der MHK gegen verschiedene Oralkeime im Verdünnungsreihentest

- Medium:** Thioglykolat Bouillon mit Hemin und Menadion
Columbia Bouillon mit Hemin und Menadion für *P. gingivalis* und *P. nigrescens*
- Verdünnungsmedium:** die entsprechende Menge der Substanzen wurde direkt zum Medium zupipettiert
- Testkeime:** *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ATCC 43718
Streptococcus gordonii ATCC 10558
Streptococcus mutans ATCC 33402
Actinomyces viscosus ATCC 43146
Fusobacterium nucleatum subsp. *polymorphum* ATCC 10953
Porphyromonas gingivalis ATCC 33277
Prevotella nigrescens ATCC 33563
- Inkubation:** 7-10 Tage bei 37°C anaerob, bzw. 24 h aerob mit 10% CO₂ für Streptococcen und *A. actinomycetemcomitans*
- Testlösung:** Von allen Testsubstanzen werden Stammlösungen in Ethanol mit 1500 ppm (w/w) verwendet

Testprinzip:

Bakterien werden von Blutagarplatten mit Wattestäbchen abgenommen und im entsprechenden Medium eine geeignete O.D. eingestellt (McFarland 0,5), diese Lösung wird für *F. nucleatum* und *P. nigrescens* unverdünnt, für die anderen Stämme 1:20 verdünnt verwendet. Zu je 2 ml der Wirksubstanzlösung werden 0,1 ml Bakterienkultur zugegeben und wie oben beschrieben inkubiert.

Tabelle 2:

| Microorganismus | <u>2-</u> <u>Dodecyloxy-</u> <u>benzoesäure</u> <u>(II)</u> | <u>5-</u> <u>Hexadecyloxy-</u> <u>isophthalsäure</u> <u>(III)</u> |
|--|--|--|
| | | |
| <i>A.actinomycetemcomitans</i> ATCC43718 | > 15 | 15 |
| <i>S. gordonii</i> ATCC10558 | 15 | ≤ 0,94 |
| <i>S. mutans</i> ATCC33402 | 7,5 | 3,75 |
| <i>A. viscosus</i> ATCC43146 | 1,88 | 1,88 |
| <i>F. nucleatum</i> subsp. <i>polymorphum</i> ATCC10953 | > 15 | > 15 |
| <i>P. gingivalis</i> ATCC3277 | 7,5 | ≤ 0,94 |
| <i>P. nigrescens</i> ATCC33563 | > 15 | > 15 |

Beispiel 5:

Prüfung der Substantivität von 2-Dodecyloxy-benzoesäure (II) und 5-Hexadecyloxy-isophthalsäure (III) auf Hydroxyapatit und Bestimmung der wachstumshemmenden Wirkung

Prinzip:

Hydroxyapatit-Plättchen (Ø 10 mm) werden in künstlichem Speichel (Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift DZZ 5/2002) eingelegt, in NaCl gespült, anschließend in einer ethanolischen Lösung der Prüfsbstanzen (II) und (III) mit 50 und 500 ppm inkubiert. Anschließend werden die Plättchen in eine Nunclon Surface Titerplatte (12 wells) gegeben und über 24 Stunden in Caso-Nährmedium, das mit *Actinomyces viscosus* ATCC 43146 (ca.10⁵/ml) beimpft wurde, bei 37°C bebrütet.

Ergebnis:

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die Hemmung des Wachstums von *Actinomyces viscosus* durch die 2-Dodecyloxy-benzoesäure (II) und 5-Hexadecyloxy-isophthalsäure (III) nach

Adsorption der Substanz an mit künstlichen Speichen vorbehandelten Hydroxyapatitplättchen im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrolle.

Beispiel 6:

Prüfung der Wirksamkeit von 2-Dodecyloxy-benzoesäure (II) im Biofilmmodell

Prinzip: siehe Guggenheim et al. (2001), „Validation of an in vitro biofilm model of supragingival plaque“, J. Dent Res. 80 (1)

Hydroxyapatit-Discs werden mit Human-Speichel vorbehandelt und ein Biofilm aus einer definierten Mischkultur aus verschiedenen gram+ und gram- Oralkeimen (Streptococci, Actinomyces sp., Veillonella & Fusobacterium sp. & al.) und einer Hefe (Candida albicans) auf dem Hydroxyapatit aufwachsen gelassen. Die Discs werden im Versuchsverlauf von 4 Tagen insgesamt mehrmals in eine Anwendungsformulierung der Substanz (0,5% (13) getaucht und am Ende der Biofilm geerntet und die Lebendzellzahl bestimmt.

Ergebnis:

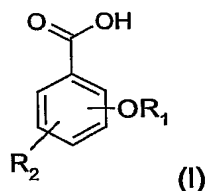
Die Ergebnisse zweier unabhängiger Versuche sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Alkoxybenzol-carbonsäure bewirkt eine deutliche Reduktion der Keimzahl des Biofilms auf den Hydroxyapatit-Plättchen im Vergleich zu der Placebo-Formulierung ohne Wirksubstanz

Tabelle 3:

| Muster | 2-Dodecyloxy-benzoesäure (II) (in Mundwasserformulierung) | Kontrolle (Placeboformulierung) |
|--------------------|--|------------------------------------|
| (Mittelwerte) | | |
| [KBE/disc] | $1,2 \times 10^5$ | $5,1 \times 10^7$ |
| KBE = Keimbildende | $1,7 \times 10^5$ | $7,9 \times 10^7$ |
| Einheit | | |

Patentansprüche

1. Verwendung der Verbindungen der Formel (I)



worin

- R₁ substituiertes oder unsubstituiertes C₁-C₃₀-Alkyl oder substituiertes oder unsubstituiertes C₃-C₇-Cycloalkyl, und
- R₂ H, COOH oder substituiertes oder unsubstituiertes O-C₁-C₃₀-Alkyl sind, zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (I) zur antimikrobiellen Behandlung, Desodorierung und Desinfektion der Haut, Mund- u.a. Schleimhäute, Zahnoberflächen und Haare verwendet.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (I) zur Desinfektion und Desodorierung verwendet.

4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (I) zur Behandlung von textilen Fasermaterialien verwendet.

5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (I) zur Konservierung verwendet.

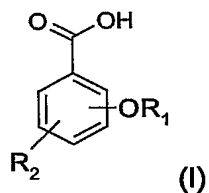
6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (I) in Wasch- und Reinigungsformulierungen verwendet.

7. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (I) zur antimikrobiellen Ausrüstung und Konservierung von Kunststoffen, Papier, Nonwovens, Holz oder Leder verwendet.

8. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (I) zur antimikrobiellen Ausrüstung und Konservierung von technischen Produkten verwendet.
9. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (I) als Biozid in technischen Prozessen verwendet.
10. Körperpflegemittel, enthaltend
- a) 0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der gemäss Anspruch 1 definierten Verbindung der Formel (I), und
 - b) kosmetisch verträgliche Hilfsstoffe.
11. Orale Zusammensetzung, enthaltend
- a) 0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der gemäss Anspruch 1 definierten Verbindung der Formel (I) und
 - b) oral verträgliche Hilfsstoffe.
12. Nicht-therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Verhinderung des Aufbaus eines Biofilms von Mikroorganismen, und/oder zur Ablösung eines Biofilms, und/oder zur Hemmung oder Abtötung von Mikroorganismen, die einen Biofilm bilden.

Zusammenfassung

Verwendung der Verbindungen der Formel (I)



worin

R_1 substituiertes oder unsubstituiertes $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ -Alkyl oder substituiertes oder unsubstituiertes $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, und

R_2 H, COOH oder substituiertes oder unsubstituiertes $\text{O-C}_1\text{-C}_{30}$ -Alkyl sind, zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen, zur Konservierung von Kosmetika, Haushaltsprodukten, Textilien, Kunststoffen und zur Verwendung in Desinfektionsmitteln.

Abb. 1:

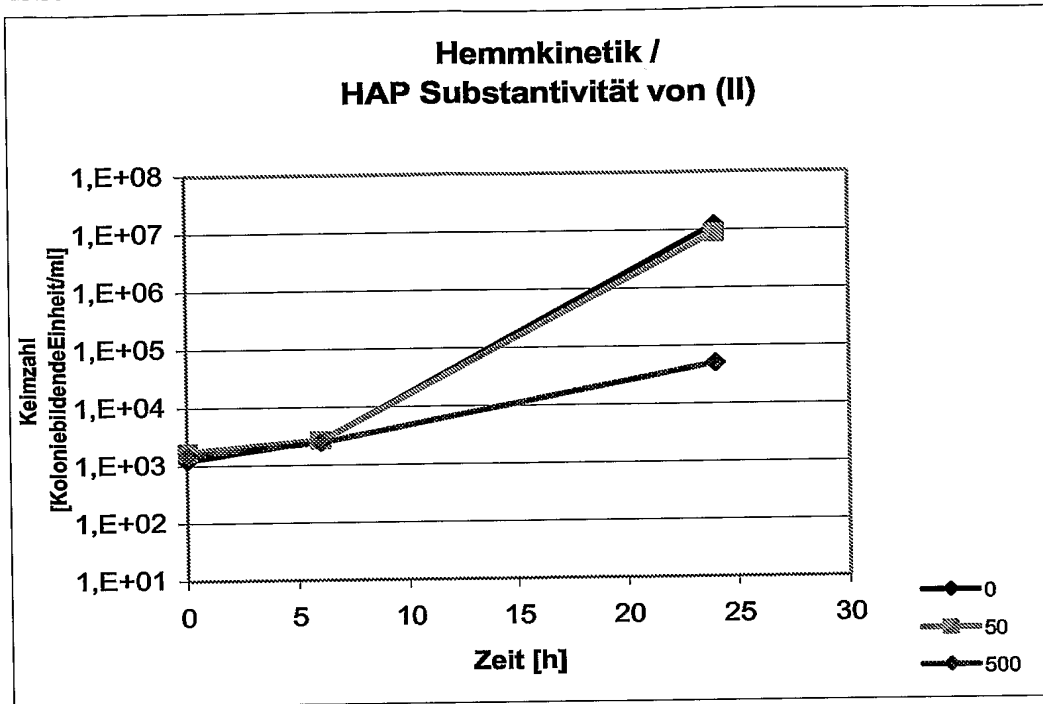


Abb. 2:

